Aus der inneren Abteilung des Krankenhauses Bethanien, Berlin
Leiter: Prof. Dr. Fr. Kauffmann

Hypophysärer Diabetes ohne Vergrößerung der Sella turcica

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität in Berlin

vorgelegt von

ERICH BLACKSTEIN

aus Plätz, Kr. Osterburg (Altmark)

Tag der Promotion: 6. September 1939

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz
Referent: Prof. Dr. Kauffmann
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Einleitung.

Seit Marie Pierre das Krankheitsbild der Akromegalie im Jahre 1886 erstmalig beschrieben hatte, bestanden lange Zeit Meinungsverschiedenheiten über die Frage, ob eine Hyper- oder Hypofunktion der Hypophyse Ursache des Leidens sei. Seit etwa 15 Jahren ist dies nun doch wohl dahingehend entschieden worden, daß eine Ueberproduktion von Inkreten des Vorderlappens vorliegt. Es sind in der Literatur unzählige Kranke mit Akromegalie mit den für dieses Krankheitsbild charakteristischen Symptomen beschrieben worden. Sehr viele Fälle sind bekannt, bei denen gleichzeitig ein Diabetes mellitus vorlag, und es ergab sich daher die Frage, ob und inwieweit etwa in solchen Fällen die diabetische Stoffwechselstörung ebenfalls auf die Hypophyse zu beziehen sei. In diesen Fällen handelte es sich fast immer um ein eosinophiles Adenom des Vorderlappens, und fast stets konnte man gleichzeitig die Angabe finden, daß die Sella turcica stark über die Norm hinaus vergrößert war. Nur wenige Fälle konnten wir im Schrifttum finden, bei denen die Sella turcica eine völlig normale Größe aufwies. Da dies offenbar sehr selten ist, halten wir es für wert, einen typischen Fall von Akromegalie mit vollkommen normaler Sella turcica zu beschreiben, der gleichzeitig einen Diabetes mellitus zeigte und deswegen längere Zeit im Krankenhaus Bethanien Berlin behandelt wurde.

Ehe wir auf die nähere Deutung des Falles eingehen, bringen wir im Folgenden zunächst die Krankengeschichte.

Krankengeschichte:

Familienanamnese.

Der Vater sei als Zimmermann im Alter von 54 Jahren an den Folgen eines Unfalles gestorben. Ernste Krankheiten hätten nie vorgelegen. Die Mutter sei immer gesund gewesen und im Alter von 79 Jahren an „Altersschwäche“ gestorben. Von insgesamt sechs

Geschwistern seien jetzt nur noch drei am Leben. Eine Schwester sei 27jährig an Lungentuberkulose gestorben, ein Bruder an einer „Herzerkrankung", ein zweiter sei im Felde gefallen. Die beiden noch lebenden Geschwister hätten bisher keine schwere Erkrankung durchgemacht. Insbesondere seien bei keinem der Familienangehörigen Veränderungen im Sinne einer Akromegalie beobachtet worden. Nur er selbst sei schon lange — etwa seit seinem 35. Lebensjahr — seinen Angehörigen wegen der Veränderungen der Gesichtszüge aufgefallen.

Eigene Anamnese:

An Kinderkrankheiten sind nur Masern erinnerlich, die im Alter von drei Jahren aufgetreten seien. Im Bereich des Haarwirbels wurde schon damals eine etwa fünfmarkstückgroße Knochenvertiefung festgestellt, die auch heute noch besteht, ohne jemals krankhafte Erscheinungen verursacht zu haben. 1913 habe er eine schwere Scharlacherkrankung durchgemacht, deretwegen er vier Wochen lang das Bett nicht verlassen konnte. Zwei Jahre danach sei eine beidseitige Sehnervenentzündung aufgetreten, die das Sehvermögen des linken Auges herabgemindert hätte. Auch auf dem rechten Auge sei eine geringe Schwächung zurückgeblieben. Die Entzündung habe sich damals in einer ganz plötzlich aufgetretenen Erblindung geäußert, deren Ursache jedoch nicht angegeben werden könne. Auf Grund dieser Erkrankung habe man ihn dann 1916 als dienstuntauglich aus dem Heer entlassen müssen. 1917 habe ein Eisensplitter das rechte Auge verletzt und im Anschluß daran sei ein Hornhautgeschwür mit starker Eiterung aufgetreten. Nach mehrwöchentlicher Behandlung sei zwar die Ausheilung dieses Geschwürs erfolgt, aber gleichzeitig habe diese Erkrankung einen fast völligen Verlust des Sehvermögens auf dem rechten Auge zur Folge gehabt. Späterhin dann immer gesund gewesen, abgesehen von einer Furunkulose (1923) beider Unterarme, die jedoch in ambulanter Behandlung ausgeheilt werden konnte. 1934 sei ein Bruder gestorben, dessen Tod ihm sehr nahegegangen sei. Er habe sich damals seelisch und körperlich sehr elend gefühlt und erstmalig feststellen müssen, daß ständig übermäßig starker Hunger und vor allem Durst auftraten. Auch sei ihm der starke Urinfluß aufgefallen und ein häufig auftretendes Hautjucken. Daraufhin habe er sich zum Arzt begeben, der im Urin 8,5% Zucker feststellte. Ein siebenwöchentlicher Aufenthalt im Köpenicker Krankenhaus sei anschließend erfolgt. Nach Durchführung der Behandlung mit Diät und Insulinspritzen habe man ihn dann wieder zuckerfrei nach Hause entlassen können, wo er selbst dann in ähnlicher Weise die

Behandlung fortgesetzt hätte. Von Seiten der Zuckerkrankheit sei er späterhin beschwerdefrei geblieben, auch habe er seiner beruflichen Arbeit wieder nachgehen können. 1936 habe er eine schwere Grippe durchgemacht und 7 Wochen lang zu Hause liegen müssen. Dies sei gleichzeitig der Anfang seiner jetzigen Herzbeschwerden gewesen, die folgendermaßen beschrieben werden: Plötzliches Auftreten von Anfällen hochgradigster Atemnot mit Angst- und Vernichtungsgefühlen, so „als ob es zu Ende ginge". Ausstrahlende Schmerzen von der Herzgegend in die linke Schulter und Auftreten von kaltem Schweiß. Am 29. Oktober 1938 sei er unter einem solchen Anfall zusammengebrochen, so daß der behandelnde Arzt die Einweisung ins Krankenhaus Bethanien veranlaßt habe.

Besondere Angaben im Zusammenhang mit der bestehenden Akromegalie:

Der 55jährige Patient gibt an, daß ihm etwa seit seinem 35. Lebensjahr eine Vergröberung seiner Gesichtszüge aufgefallen sei. Außerdem seien seine Hände allmählich plumper und dicker geworden. Das früher glatte und weiche Haupthaar sei etwa gleichzeitig struppig geworden. Er habe sich jedoch über diese Veränderungen nie irgendwelche Gedanken gemacht, zumal er nie Beschwerden im Zusammenhang mit den beschriebenen Erscheinungen beobachten konnte. Erst seine Zuckerkrankheit und sein Herzleiden hätten ihn zum Arzt geführt.

Das Geschlechtsempfinden sei mit 15 Jahren eingetreten, habe bei ihm jedoch stets eine untergeordnete Rolle gespielt, und schon seit vielen Jahren habe er überhaupt keinen Geschlechtsverkehr mehr gehabt. Im Alter von 29 Jahren habe er sich verheiratet. Frau und beide Söhne seien gesund.

Befund:

55jähriger, 1,65 m großer, 65 kg schwerer Mann. Der Ernährungs- und Kräftezustand ist ausreichend. Psychisch macht der Patient einen ruhigen, zeitweise sogar apathischen Eindruck. Seine Stimme ist mittellaut und klingt gequetscht. Das Aussehen des Patienten ist ausgesprochen akromegal. Die Haut auffallend grob und derb, auch im Gesicht. Blasse, bis zu 0,5 cm breite, im Hautniveau liegende Striae an der Rückseite beider Oberarme und von der Symphyse ausgehend in beide Leistenbeugen ausstrahlend. Das Haupthaar ist sehr struppig, die Augenbrauen sind buschig. Grobe Gesichtszüge, stark vorspringendes, breites Kinn; plumpe, große Nase, vorspringender Jochbogen und abnorm verdickte Supraorbitalränder. Auffallend große und dicke Ohrmuscheln. Zwischen

den vollständig erhaltenen Schneidezähnen weite Lücken. Riesenzunge, sowohl in der Breite wie in der Dicke stark vergrößert. Wulstige Lippen. Im Verhältnis zu dem ziemlich kurzen Rumpf auffallend lange Extremitäten. Die Hände und in geringem Maße auch die Füße sind auffallend plump (Handlänge 22 cm, Unterarmlänge 28 cm, Oberarmlänge 36 cm). Die uns vom Patienten zur Verfügung gestellten Photographien zwischen 20. bis 30. Lebensjahr zeigen ein völlig normales Aussehen, jedenfalls keine Andeutung akromegaler Zeichen. Nebenstehend zeigen wir zwei erst kürzlich angefertigte Photographien, die die jetzt bestehenden akromegalen Züge sehr gut wiedergeben.

Augenbefund:

Visus R. Fingerzählen, L. 5/20, G. b. n., in Nähe mit sph + 2,5 Nieden 4. Pupillen bds. o. B., Hornhaut rechts zentral große, scheibenförmige Macula (Trübung). Augenhintergrund: bds. Papillen atrophisch blaß, unscharf begrenzt. Arterien eng, Macula und Peripherie o. B. Deutliche Gesichtsfeldeinschränkung ist vorhanden.

Otologisch kein krankhafter Befund.

Schilddrüse, Hals -und Lymphdrüsen nicht vergrößert. Breiter, kurzer Thorax mit geringen Atemexkursionen. An Herz und Lungen äußerlich kein krankhafter Befund. Ruhepuls schwankend zwischen 75 und 85 pro Minute, von normaler Beschaffenheit.

Blutdruck 140/90 mm Hg.

Bauchorgane, Harn- und Geschlechtsorgane ohne Besonderheiten. Insbesondere sind keine Organvergrößerungen nachweisbar. An den Extremitäten außer den oben genannten akromegalen Veränderungen krankhafte Erscheinungen nicht festzustellen. Gelenkveränderungen nicht nachweisbar.

Nervensystem:

Sehnenreflexe seitengleich, lebhaft. Keine krankhaften Reflexe. Die Gehirnnerven sind, abgesehen von dem oben erwähnten Befund des N. opticus, nicht krankhaft verändert. Rhomberg'sches Zeichen negativ, keine Ataxie. Sensibilität und motorische Funktionen ungestört, Muskeltonus normal.

Sonstige klinische Untersuchungsbefunde:

Urin: (bei der Aufnahme) Eiweiß negativ, Zucker 7,6%, Reaktion sauer. Im Sediment keine Besonderheiten. Blutbild: Hämoglobin 90%. Erythrocyten: 4 360 000, Färbeindex 1,02, Leucocyten 5800. Stabkernige 2%, Segmentkernige 60%, Lymphocyten 31%, Monocyten 4%, Eosinophile 3%.

Blutsenkung: 31/48 nach Westergreen.
Wassermann'sche Reaktion und Nebenreaktionen im Blut negativ.
Cholesterin im Nüchternserum 267 mg %
Ca. „ „ 12 mg %
Rest-N. „ „ 26,4 mg %
Harnsäure „ „ 2,64 mg %

Röntgenuntersuchungen:

Mehrfache Aufnahmen der Sella turcica ergaben stets normale Größe und Gestalt. Krankhafte Veränderungen waren nicht erkennbar.

Aufnahme der rechten Hand: Im ganzen etwas groß. Handskelett jedoch ohne sichtbare Knochenveränderungen.

Grundumsatzbestimmung: + 15%.

Elektrokardiogramm: Normaler Erregungsablauf bei nomaler Ausbildung der einzelnen Evolutionen. Kein Anhalt für Herzmuskelschaden.

Verlauf:

Der Patient wurde vom 4. 1. bis 25. 3. 1939 auf der inneren Abteilung des Krankenhauses Bethanien Berlin beobachtet und behandelt. In der ersten Krankheitswoche traten häufige Anfälle von typischer Angina pectoris auf, die auf Nitroglycerin gut reagierten. Unter fortlaufender Behandlung mit Strophantin-Traubenzucker, Muskeladenosinphosphorsäure (Henning) und Lacarnol traten diese Anfälle im weiteren Verlauf nur noch' ganz selten auf, so daß er in dieser Hinsicht bei der Entlassung beschwerdefrei war.

Interessant ist auch das Verhalten von Glykosurie und Blutzucker im Verlaufe der Einstellung. Wir berichten darüber ausführlich unten.

Das psychische Verhalten des Patienten blieb während der Beobachtungszeit ruhig und zeitweise apathisch. Seine Intelligenz entsprach seinem Herkommen und seiner Ausbildung. Er zeigte sich auch durchaus aufnahmefähig und interessiert. Im übrigen aber zeigten sich während der Beobachtung keine abnormen Erscheinungen.

Besprechung:

Es handelt sich in unserem Fall um einen 55jährigen Mann, der seit seinem 35. Lebensjahr ein Größerwerden der Extremitäten und eine Vergröberung seiner Gesichtszüge beobachtet. Das Ganze zeigte sich uns hier als ein klassisches Bild von Akromegalie, deren einzelne Symptome ja bereits ausführlich im Befund beschrieben worden sind. Außerdem war noch ein Diabetes vorhanden, von dem wir annehmen möchten, daß er hypophysären Charakter hatte. Das Eigentümliche aber an diesem an sich typischen Akromegaliefall war das Fehlen einer Vergrößerung der Sella turcica.

Bei der Durchsicht des Schrifttums kann man feststellen, daß weitaus die Mehrzahl aller Akromegaliefälle einen Tumor des Hypophysenvorderlappens mit typischen Gesichtsfeldeinschränkungen aufweisen. Meistens sind Adenome, bisweilen Adenocarcinome des Hypophysenvorderlappens festgestellt worden; hier und da auch einmal ein Wachstum der Vorderlappengeschwulst ausschließlich in die Tiefe zur Kehlbeinhöhle hin, bei denen sich dann röntgenologisch charakteristische, wenn auch oft nur minimale Veränderungen des Sellabodens fanden. Alles das aber konnte hier ausgeschlossen werden.

Im Schrifttum werden nur wenige Fälle von Akromegalie beschrieben, bei denen eine Sellavergrößerung oder Hypophysenveränderungen nicht vorlagen. Von diesen hielten einzelne einer späteren Kritik nicht stand, andere aber konnten nicht bezweifelt werden. So beschrieb z. B. Renander (1) zwei Fälle von Akromegalie mit normaler Sella turcica. Diese waren insofern noch besonders interessant, da bei beiden gleichzeitig eine Cutis verticis gyrata vorlag. Nach Ansicht des Verfassers war diese Hautveränderung als ein Teilsymptom der Akromegalie aufzufassen. Ventra (2) berichtet, daß die bei einem typischen Akromegaliefall durchgeführte Autopsie weder makroskopische noch mikroskopische Veränderungen an der Hypophyse ergeben hat. Hingegen fand sich ein Gliom der vorderen Schädelgrube. Die hier vorgelegene Dysfunktion der Hypophyse wird einer abgelaufenen Meningitis zugeschrieben.

Interessant sind auch fünf von Freudenthal (3) sehr ausführlich beschriebene Fälle von Akromegalie und Akromegaloidismus, die gleichzeitig das Bild der hypophysären Kachexie boten. In einem der Fälle hat die Sektion eine völlige Atrophie der Hypophyse ergeben, wie dies schon 1894 von Tamburini (4) beobachtet wurde. Und zwar wird diese Tatsache darauf zurückgeführt, daß die Hypophyse schon frühzeitig eine Phase von Hyperfunktion

durchmachte, die zur Akromegalie führte, während anschließend eine Atrophie der Drüse auftrat, die das Bild der hypophysären Kachexie hervorbrachte. Zu der Eigentümlichkeit einer normal großen Sella bei Akromegalie äußert sich Falta (5) folgendermaßen:

Er sagt, daß der Mangel einer Sellavergrößerung überhaupt nichts gegen Akromegalie beweise. Auch in kaum vergrößerten Hypophysen können sich spezifisch mikroskopische Veränderungen finden. Eine andere Möglichkeit ist die, daß der Hypophysentumor in der Keilbeinhöhle liegt, wo er von epithelialen Resten des Hypophysenganges ausgehen kann. In anderen Fällen wieder wurde darauf hingewiesen, daß für das Zustandekommen einer endokrinen Krankheit nicht nur die Funktionsanomalie einer Drüse ausschlaggebend ist, sondern daß das Entscheidende vielmehr häufig nur eine Gleichgewichtsstörung innerhalb des ganzen hormonalen Systems sei, die durch die Funktionsanomalie hervorgerufen wird (Zondek, 6). Auch er habe bisweilen feststellen können, daß konstitutionell Minderwertige bereits ein geringes Plus von Vorderlappensekret nicht entgiften da sie mit einem wenig zuverlässigen Regulationssystem ausgestattet sind. Auch sei eine Funktionssteigerung der Drüse ohne deren Vergrößerung denkbar. — Erdheim (5). berichtet von einigen Akromegaliefällen ohne Sellavergrößerung, bei denen dystopische Hypophysenadenome gefunden wurden, die von versprengten Hypophysenkeimen ausgingen.

Wenn man nun die Beobachtungen von Falta (5), Zondek (6), Erdheim (5) und anderen mit unserem Fall in Beziehung zu bringen sucht, so müßte man zu folgenden Erwägungen kommen:

1. Ein etwa in der Keilbeinhöhle gelegener Hypophysentumor, der aus epithelialen Resten des Hypophysenganges entstanden wäre, liegt hier nicht vor, denn es fehlen die entsprechenden röntgenologischen Veränderungen im Bereich der Keilbeinhöhle.

2. Eine konstitutionelle Minderwertigkeit und dadurch bedingte hormonale Gleichgewichtsstörungen wie sie Zondek (6) für gewisse Fälle von Akromegalie ohne Sellavergrößerung annahm, sind für unseren Fall nicht sehr wahrscheinlich.

3. Dagegen muß an die Möglichkeit spezifischer mikroskopischer Veränderungen der Hypophyse bei normal großer Sella turcica auch in unserem Falle gedacht werden. Ob dies tatsächlich zutrifft, läßt sich bei Lebzeiten des Patienten natürlich nicht entscheiden.

4. Schließlich ist auch die Möglichkeit einer Analogie zu den von Erdheim (5) mitgeteilten Beobachtungen dystopischer Hypophysenadenome durchaus gegeben, vor allem deshalb, weil

etwa mit Beginn der Akromegalie eine „Sehnervenentzündung“ bestanden hat, deren Ursache damals nicht geklärt wurde. Jedenfalls bestehen noch heute erhebliche Gesichtsfeldeinschränkungen, die denen bei Akromegalie gewöhnlich beobachteten Bildern in vieler Beziehung entsprechen. Man könnte daraus schließen, daß hier eine Druckwirkung auf das Chiasma opt. durch Tumoren versprengter Hypophysenkeime bestanden hat oder noch besteht. Die schwere Sehnervenentzündung wäre dann wohl als Druckatrophie zu erklären.

Aber letzten Endes muß man diese Fragen offenlassen und feststellen, daß sich in vivo hierüber ein endgültiges Urteil nicht abgeben läßt. Daß auch in unserem Falle Hypophysenvorderlappenstörungen bei der Entstehung der Akromegalie ursächlich eine Rolle gespielt haben müssen, möchten wir trotz mangelnden Nachweises von Sellaveränderungen annehmen, da gleichzeitig ein Diabetes mellitus bestand, der in seinen Grundzügen hypophysär bedingt zu sein schien.

Die Tatsache, daß in etwa 40% der bisher beschriebenen Akromegaliefälle ein Diabetes beobachtet wurde, hat die Forscher schon frühzeitig mit der Frage beschäftigt, inwiefern die Hypophyse in einem ursächlichen Zusammenhang damit stehen könnte. Aufgeworfen wurde diese Frage schon 1908 durch den Nachweis, daß Hypophysenextrakt unter bestimmten Bedingungen in der Lage ist, Glykosurie zu erzeugen (Borchardt, 17). 1916 hat sich dann Brugsch (18) für die Existenz des hypophysären Diabetes eingesetzt, ohne allerdings damit durchzudringen. Dann haben Falta und seine Schule durch wesentliche Beiträge zu dieser Frage dem Gedanken des hypophysären Diabetes neuen Boden verschafft. Aber erst 1933 erbrachte Houssay (7, 8) den exakten Beweis für die diabetogene Wirkung des Hypophysenvorderlappens im Tierexperiment. Seitdem scheint auch der Zusammenhang zwischen Akromegalie und dem sie begleitenden Diabetes als eine Erkrankung des Hypophysenvorderlappens gesichert. Ueber die Frage, in welcher Weise die den Kohlehydratstoffwechsel regulierende Hormonbildung in der Hypophyse sich auswirkt, schweben noch heute nur Vermutungen. Während Curschmann und Schipke (19) eine zentrale Wirkung des Hormons annahmen, glaubte Lichtwitz (12) diese Frage dahin beantworten zu können, daß das Hypophysenvorderlappensekret über das chromaffine System in den Kohlehydratstoffwechsel eingriffe, indem bei Insuffizienz des Vorderlappens eine Hemmung in der Nebennierentätigkeit und damit eine Steigerung der insulären Pankreasfunktion zustande käme, während er für die Akromegalie mit einer Hyperfunktion des Vorder-

lappens eine gesteigerte Tätigkeit des chromaffinen Systems und damit eine Hemmung der Pankreastätigkeit annahm. Wie weit diese Meinung zutrifft, läßt sich nach den bisher vorliegenden in dieser Richtung eingehend untersuchten Akromegaliekranken mit Diabetes noch nicht sicher entscheiden.

Dagegen sind tierexperimentell eine Reihe interessanter Befunde erhoben worden, die vielleicht in manchen Punkten wegweisend für die Beurteilung der menschlichen Verhältnisse sein können. So wies Houssay (7, 8) an hypophysektomierten Kröten und Hunden nach, daß durch die Hypophysenentfernung ein vorhandener experimenteller Pancreasdiabetes aufgehoben oder gebessert werden konnte. Allerdings fehlte dann die Blutzuckerregulation! Wenn man nun H.V.L.-Extrakt einspritzte, so trat wieder schwerer Diabetes, auch mit Neigung zu Ketonurie auf, die sonst beim reinen experimentellen Diabetes gering zu sein pflegt. Daraus schloß Houssay auf eine diabetogene Substanz im Hypophysenvorderlappen. 1932 gelang es ihm, allein durch Injektionen größerer Mengen alkalischen H.V.L.-Extraktes nach drei bis fünf Tagen beim Hund eine vorübergehende diabetogene Stoffwechsellage zu erzielen. Diese Befunde wurden durch verschiedene Autoren bestätigt, besonders eindrucksvoll kürzlich durch Young (9, 10), der allein durch intraperitoneale Injektionen von täglich 10 g frischer Drüse (H.V.L.-Extrakt nach Schoehaert) bei zwei Hunden einen schweren bleibenden Diabetes erzeugte, der sich durch relative Gewichtskonstanz, gutes Allgemeinbefinden und hochgradige Insulinresistenz der Tiere vom Pancreasdiabetes unterschied und in einem Falle sogar nach Absetzen des Insulins zum Tod im Coma führte.

In diesem Zusammenhang interessiert vor allem die Frage, ob der H.V.L. unmittelbar diabetogen wirkt oder über ein von ihm gesteuertes Organ diese Wirkung entfaltet. Eine Wirkung über die Schilddrüse haben Houssay (7, 8) und Long (11) experimentell an thyreoidektomierten Tieren ausgeschlossen. Die Rolle des Sympathikus und der Nebennieren ist dagegen nicht einheitlich geklärt. Daß der H.V.L. über die Nebennieren aktiv in den K.H.-Stoffwechsel eingriffe, vermuteten, wie bereits oben erwähnt, schon Lichtwitz (12) und andere. Lucke (13, 14, 15) konnte diese Annahme tierexperimentell für das 1937 von ihm entdeckte kontrainsuläre H.V.L.-Hormon bestätigen, dessen Wirkung von einem intakten Sympathikus-Nebennierensystem abhängt; ebenso, wie er umgekehrt nachweisen konnte, daß in der Insulinhypoglykämie die gegenregulatorische Ausschüttung des Adrenalins nur bei intaktem H.V.L. stattfindet. Das Houssay'sche — von dem Lucke'schen Wirkstoff verschiedene — diabetogene H.V.L.-Hormon soll dagegen nach

eigenen Untersuchungen des Autors von Sympathikus und Nebennieren abhängig sein. Hinsichtlich der Rolle der Nebennieren im K.H.-Stoffwechsel seien endlich die zahlreichen Untersuchungen erwähnt, in denen es gelang, den Diabetes pankreasloser Hunde und den experimentellen Diabetes durch Entfernung der Nebennieren zeitweise zu bessern oder zu kompensieren. Allerdings gelang es nur Lukens und Dohan (16), beim pankreas- und nebennierenlosen Hunde den Diabetes in voller Schwere durch Injektionen von Nebennierenextrakt wieder zu erzeugen. Die Deutung dieser verschiedenen Ergebnisse wird durch die Vielzahl der in den letzten Jahren „entdeckten" Hypophysen-Hormone sehr erschwert. Wir können uns den neuerdings aufgetauchten Zweifeln mancher Autoren nicht verschließen, die annehmen, daß es sich hier wohl nicht in allen Fällen um echte und voneinander unabhängige Hormone handelt. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß manche der in der Hypophyse gefundenen Wirkstoffe lediglich durch die verschiedenen Extraktionsverfahren ihre verschiedenen Wirkungen entfalten. Immerhin scheint durch diese tierexperimentellen Untersuchungen die Bedeutung des Zusammenspiels von Hypophyse, Nebennierensystem und Pankreas im K.H.-Stoffwechsel des Diabetes mehr in den Vordergrund gerückt.

Von den im Schrifttum niedergelegten Berichten über die besonderen klinischen Eigentümlichkeiten des hypophysären Diabetes möchten wir nur folgende Arbeiten herausgreifen, die sich in wesentlichen Punkten teilweise widersprechen.

In allen diesen Arbeiten wird die auffallende Resistenz gegen Insulin oder doch wenigstens eine stark wechselnde Ansprechbarkeit auf Insulin als Merkmal des hyphosären Diabetes betont. Ueber das Verhalten von Glykosurie und Glykämie finden sich allerdings erheblich wechselnde Befunde. So glaubt Lucke (13, 14, 15) seine tierexperimentellen Ergebnisse (hoher Nüchternblutzucker mit oder ohne Glykosurie, erhöhte Nierenschwelle für Zucker, verminderte hyperglykämische Reaktion auf Zucker und Adrenalin, starke und lange hyperglykämische Nachphase nach alimentärer Hyperglykämie) auch auf menschliche Verhältnisse, insbesondere auf den Diabetes bei Akromegalie, übertragen zu können, zumal es ihm gelang, das „kontrainsuläre" Hormon im Liquor Akromegaliekranker nachzuweisen.

Hora (20) führt aus der Beobachtung seiner Akromegaliefälle als ein charakteristisches Symptom für den hypophysären Diabetes die Tatsache an, daß der Blutzucker im Verlaufe eines Tages bei Kohlehydrataufnahme sinkt. Ein weiteres typisches Symptom für die hypophysäre Genese sei noch der Umstand, daß

sich die Zuckermenge im Harn ganz regelmäßig bei Steigerung der Hyperglykämie verringere, ebenso wie die Harnmenge, während ein Absinken des Blutzuckers mit Steigerung der Zuckermenge im Harn und Erhöhung der Diurese verbunden sei.

Goldschmidt (21) gibt an, daß die Ansprechbarkeit auf Insulin außerordentlich wechsele. In dem näher beschriebenen Fall habe die Sektion weder mikroskopische noch makroskopische Veränderungen der Hypophyse ergeben. Im Pankreas sei eine Hyperplasie der Langerhans'schen Inseln neben herdförmig-sklerotischen Verödungsbezirken gefunden worden. Die endokrinen Störungen führt der Verfasser auf eine Dysfunktion, insbesondere in der Gegenregulation zwischen Hypophyse und Pankreas zurück. Nach diesen Autoren kann, abgesehen von der Insulinresistenz, von typischen Merkmalen des hypophysären Diabetes nicht die Rede sein. Insbesondere wurden die Befunde Horas (20) nirgends bestätigt. Wir möchten uns vielmehr der Meinung Bartelheimers (22, 23, 24, 25) anschließen, der in neuester Zeit wiederholt auf die Zusammenhänge zwischen H.V.L.-Hyperfunktion und Diabetes hingewiesen hat. Auch er betont, daß sich der hypophysäre Diabetes vom insulären vor allem durch Insulinresistenz unterscheide, daß aber im übrigen „die sorgfältige, klinische Analyse bisher die einzige brauchbare Möglichkeit zur Erkennung hypophysärer Erkrankungen ist."

Betrachten wir nun den Verlauf des Diabetes bei unserem Kranken mit Akromegalie, so können wir ebenfalls die Resistenz und wechselnde Ansprechbarkeit auf Insulin bestätigen. Bei genau eingestellter Diät mit 120 g Kohlehydraten pro Tag und 36 Einheiten Insulin schwankte die Zuckerausscheidung im Urin zwischen 5 g bis 15 g. Eine Steigerung der Insulindosis um 10 Einheiten pro Tag ließ bei gleichbleibender Diät auch über einen längeren Zeitraum hin keinen wesentlichen Einfluß auf Glykosurie und Blutzuckerwerte erkennen. Der Nüchternblutzucker schwankte vielmehr trotz langer Insulin- und Diätbehandlung zwischen 300 mg% bis 400 mg%. Die Tagesblutzuckerkurve ergab bei Einhaltung der üblichen Mahlzeiten mit 120 g Kohlehydraten pro Tag und 36 Einheiten Insulin folgenden Verlauf:

8 Uhr: 310 mg%
10 Uhr: 380 mg%
12 Uhr: 420 mg%
14 Uhr: 360 mg%
16 Uhr: 340 mg%
18 Uhr: 340 mg%

Eine erst nach der Entlassung durchgeführte alimentäre Zuckerbelastung (40 g Dextrose) zeitigte folgendes Bild:

8 Uhr: Nüchternwert: . 280 mg%
8.30 Uhr: (nach Belastung) 280 mg%
9 Uhr: (nach Belastung) 360 mg%
9,30 Uhr: (nach Belastung) 390 mg%
10 Uhr: (nach Belastung) 310 mg%
10,30 Uhr: (nach Belastung) 300 mg%
11 Uhr: (nach Belastung) 300 mg%
11.30 Uhr: (nach Belastung) 310 mg%

Während man sonst immer beobachtet, daß bei einer größeren Kohlehydratzulage nur ein Bruchteil wieder ausgeschieden wird, mußten wir bei unserem Kranken ein anderes Verhalten feststellen: Eine plötzlich einsetzende und sieben Tage lang durchgeführte Kohlehydratzulage von täglich 80 g bei gleichbleibender Insulinmenge (36 E.) wurde nahezu quantitativ im Urin wieder ausgeschieden, während der Nüchternblutzucker in dieser Zeit nicht über 380 mg% anstieg.

Auf Grund dieser Beobachtungen möchten wir auch hier den Diabetes als hypophysär bedingt ansehen, da für eine Zwischenhirnerkrankung keine Anhaltspunkte bestanden und die Insulinresistenz einen pankreatischen Diabetes ebenfalls unwahrscheinlich macht.

Schließlich sei in diesem Zusammenhang auch auf den Nachweis ausgedehnter Striaebildung an der Haut der Oberarme und des Unterbauches bei unserem Kranken hingewiesen — ein Symptom, das in neuerer Zeit von den meisten Forschern als Zeichen hypophysärer Funktionsänderungen angesehen wird und unter den gegebenen Voraussetzungen die Diagnose eines hypophysären Diabetes wohl stützen kann. Auf die Bedeutung der Striae als hypophysäres Symptom wurde besonders von Bartelheimer (22, 23, 24, 25) hingewiesen, der sie sogar bei vielen Diabetikern in Garz beobachten konnte. Auch bei typischen Krankheitsbildern hypophysärer Genese (Cusching'sche Krankheit, Marfan'scher Symtomenkomplex) ist die Trias H.V.L.-Erkrankung-Glykosurie oder Diabetes-Striae bekannt geworden. Bei diesen Krankheiten ist ebenso, wie wohl auch bei den Striae in der Schwangerschaft und nach schweren Infektionen, eine Ueberfunktion des H.V.L. die Ursache der eigenartigen Hautveränderung.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Abhandlung wird über einen 55jährigen Kranken mit Akromegalie berichtet, der an der Haut ausgedehnte Striae aufwies und seit seinem 50. Lebensjahr einen Diabetes mellitus hatte. Der Beginn seiner Akromegalie fällt etwa in das 35. Lebensjahr. Trotz fehlenden Nachweises einer Sellavergrößerung wird an der hypophysären Genese des bestehenden Symptomenkomplexes festgehalten. Bezüglich der Ursache dieser Erkrankung möchten wir uns in unserem Fall dahingehend entscheiden, daß hier entweder dystopische Hypophysenadenome vorliegen — vor allem deshalb, weil gleichzeitig mit Beginn der Akromegalie eine „Sehnervenentzündung" bestanden hat — oder daß spezifisch mikroskopische Veränderungen in der nicht vergrößerten Hypophyse bestehen.

Der gleichzeitig bestehende Diabetes mellitus dürfte hypophysär bedingt sein und zwar deshalb, weil er alle die Symptome aufwies, die in neuester Zeit als hierfür typisch angegeben werden; folgende Hauptfaktoren stehen dabei an erster Stelle: Die Striae und die Insulinresistenz. Ueber beides ist in der Arbeit unter kritischer Berücksichtigung der vorliegenden tierexperimentellen und klinischen Beobachtungen eingehend berichtet worden.

Benutztes Schrifttum:

1. Renander: Cutis verticis gyrata — Acromegalie — Osteoperiostitis hyperplastica; Acta radiol. — 1937, 18. Ref. Kongreßzentralbl. inn. Med. 1938, 96.
2. Ventra: Arch. gen. di Neur. 1931, 12. Ref. Zentralbl. f. ges. Neurol. u. Psych. 1931, 61.
3. Freudenthal: Beiträge zur Kenntnis der Spätzustände der Akromegalie und des Akromegaloidismus. Endokrinol. 1931, 9.
4. Tamburini: Zentralbl. f. Nervenheilk. 1894.
5. Mohr-Staehelin: Handbuch der inneren Medizin. 2. Aufl. Springer Berlin 1927, 4.
6. Zondek: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. 2. Auflage Springer Berlin 1926.
7. Houssay: Klin. Wschr. 1933, 773.
8. —: Amer. J. med. Sci. 1937, 193, zitiert nach Bartelheimer. Klin Wschr. 1939, 18.
9. Young: Lancet 1936, 237, zitiert nach Bartelheimer, Klin. Wschr. 1939, 18.
10. —: Lancet 1937, 372, zitiert nach Bartelheimer, Klin. Wschr. 1939, 18.
11. Long: Medicine 1937, 16, zitiert nach Bartelheimer, Klin. Wschr. 1939, 18.
12. Lichtwitz: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, Wiesbaden 1930.
13. Lucke: Klin. Med. 122, Heft 1 und 2.
14. —: Erg. inn. Med. 1934, 46.
15. — und Mitarbeiter: Zeitschr. exper. Med. **102**, 242, 248 u. 257; **103**, 270 und 274.
16. Lukens u. Dohan: Zitiert nach Bartelheimer; Kongr. Zbl. inn. Med. 95, 327 — Endokrinol. 1938, 22.
17. Borchardt: Zeitschr. klin. Med. 1908, 66.
18. Brugsch: Zeitschr. f. exper. Pathol. 1916, 18.
19. Curschmann u. Schipke: Ueber familiäre Akromegalie und akromegaloide Konstitution. Endokrinol. 1934, 13.
20. Hora: Spi. lék. Masaryk Univ. Brno. 1933, 13. Ref. Zentralblatt f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1933—34, V. u. I.
21. Goldschmidt: Ein Fall von Akromegalie mit Diabetes mellitus, zugleich ein Beitrag zur Physiologie des Hypophysenvorderlappens. Schweizer Med. Wschr. 1935, 2.
22. Bartelheimer: Klin. Wschr. 1939, 18.
23. —: Zeitschr. klin. Med. 1938, 135.
24. —: Med. Klin. 1939, 145.
25. —: Wiener Med. Wschr. 1939, 12.

Lebenslauf.

Am 7. Januar 1914 wurde ich, Erich Blackstein, als Sohn des Landwirts Karl Blackstein und seiner Ehefrau Luise, geb. Holz in Plätz, Kreis Osterburg (Altmark) geboren. Bis zu meinem zehnten Lebensjahr besuchte ich die Dorfschule in Plätz, um anschließend eine neunjährige Gymnasialzeit in Stendal durchzumachen, wo ich 1933 das Abitur bestand. Danach begann ich in Jena das medizinische Studium und legte dort nach dem zweiten Semester den ersten Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung ab; den zweiten Abschnitt bestand ich nach dem fünften Semester in Rostock.

Am 1. November 1935 trat ich als Fahnenjunker (im San.-Korps) in die Wehrmacht ein. Ich diente ein halbes Jahr bei der Infanterie in Breslau und war gleichzeitig an der dortigen Universität immatrikuliert. Nach der Truppenausbildung erfolgte die Kommandierung zur Militärärztlichen Akademie zu Berlin. Alle weiteren Semester verbrachte ich in Berlin, wo ich nach meinem 11. Semester am 30. November 1938 mit „gut" das medizinische Staatsexamen bestand. Am 1. Dezember 1938 erfolgte die Kommandierung zur inneren Abteilung des Krankenhauses Bethanien Berlin, wo ich bis zum 31. Mai 1939 tätig war. Hier entstand unter Anleitung von Herrn Professor Kauffmann die vorliegende Arbeit.

Ich danke an dieser Stelle Herrn Professor Kauffmann, der mir die Anregung zu diesem Thema gab und mir bei der Anfertigung der Arbeit ein hilfsbereiter Berater war.